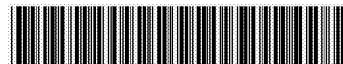




(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20070272 T3

HR P20070272 T3

## (12) PRIJEVOD EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:

A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)  
A61K 31/515 (2006.01)  
A61K 31/5513 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

31.07.2007.

(21) Broj predmeta: P20070272T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 12.06.2007.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2004008793  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.08.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04763834.1  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.08.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2005016314  
Datum međunarodne objave: 24.02.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1658055  
Datum objave europske prijave patenata: 24.05.2006.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1658055  
Datum objave europskog patenata: 14.03.2007.

(31) Broj prve prijave: 10336400

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.08.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE  
Johannes Bartholomäus, Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, DE  
Heinrich Kugelman, Blücherplatz 7, 52068 Aachen, DE  
Elisabeth Arkenau-Maric, Stadtwaldgürtel 50, 50931 Köln, DE  
Mladen Vukmir, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

OBLIK DAVANJA LIJEKA OSIGURAN PROTIV ZLOUPORABE

HR P20070272 T3

**OPIS IZUMA**

Ovaj se izum odnosi na oblik davanja lijeka osiguran protiv zlorporabe, koji je termički oblikovan bez ekstruzije, a koji pored jedne ili više djelatnih tvari s potencijalom zlorporabe (A), kao i po potrebi fiziološki podnošljivih pomoćnih tvari (B), sadrži najmanje jedan sintetski ili prirodni polimer (C) i po potrebi najmanje jedan vosak (D), kod čega komponenta (C), kao i po potrebi prisutna komponenta (D), uvijek ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N, kao i na postupak za proizvodnju oblika davanja lijeka prema izumu.

Veliki broj farmaceutskih djelatnih tvari ima pored odlične učinkovitosti na svom dotičnom području primjene i potencijal zlorporabe, to znači, može ih primijeniti zlorabitelj, da prouzroči djelovanja, koja ne odgovaraju propisanoj svrsi. Zlorabitelji često primjenjuju primjerice opijate, koji pokazuju odličnu djelotvornost pri suzbijanju jakih do vrlo jakih bolova, za uvođenje euforičnih stanja poput opijenosti.

Da se omogući zlorporaba, zlorabitelj odgovarajuće oblike davanja, kao što su tablete ili kapsule usitni, na pr. stuca u mužaru, djelatnu tvar iz tako dobivenog praha ekstrahira prvenstveno pomoću vodene tekućine i nastalu otopinu, po potrebi nakon filtriranja kroz vatu ili staničevinu, primijeni parenteralno, osobito intravenozno. Kod ove vrste davanja dolazi, za razliku od oralne primjene zlorporabe, još dodatno do ubrzanog pritjecanja djelatne tvari s rezulatom koji želi zlorabitelj, naime do užitka. Ovaj se užitak također postiže, kada se pulverizirani oblik davanja aplicira nazalno, to znači, ušmrče. Budući da oralni oblici davanja za produženo oslobađanje koji sadrže djelatne tvari s potencijalom zlorporabe, čak kod uobičajenog oralnog uzimanja zlorporabno velikih količina ne dovode do užitka koji želi zlorabitelj, ovi se za zlorporabu također usitnjuju i ekstrahiraju.

Za sprečavanje zlorporabe u US-i4-4,070,494 je predloženo, da se obliku davanja lijeka doda sredstvo za bubrenje. Ono nabubri kod dodatka vode za ekstrakciju djelatne tvari i prouzrokuje, da filtrat odijeljen od gela sadrži samo malu količinu djelatne tvari.

Odgovarajući sastav za sprečavanje parenteralne zlorporabe uzima za osnovu višeslojnu tabletu, otkrivenu u WO 95/20947, koja uvijek ima djelatnu tvar s potencijalom zlorporabe i najmanje jedan stvaraoc gela odijeljene u različitim slojevima.

Daljnji sastav za sprečavanje parenteralne zlorporabe otkriva se u WO 031015531 A2. Tamo se opisuje oblik davanja koji sadrži analgetski opioid i boju kao averzivno sredstvo. Boja, koja se oslobađa nedopuštenom manipulacijom oblika davanja lijeka, treba zlorabitelja odvratiti od toga, da primijeni ovaj manipulirani oblik davanja.

Daljnja poznata mogućnost za otežavanje zlorporabe se sastoji u tome, da se obliku davanja lijeka dodaju antagonisti djelatnih tvari, kao na pr. Naloxon ili Naltexon u slučaju opioda, ili spojevi koji dovode do fizioloških obrambenih reakcija, kao što je na pr. korijen ipecacuanhae kao sredstvo za izazivanje povraćanja.

Budući da je u većini slučajeva za zlorporabu potrebno pulveriziranje oblika davanja koji sadrži tvari prikladne za zlorporabu, zadaća ovog izuma bila je da se pulveriziranje oblika davanja koje prethodi zlorporabi oteža, odnosno spriječi sredstvima koja uobičajeno stoje na raspolaganju potencijalnom zlorabitelju i time stavi na raspolaganje kruti oblik davanja djelatnih tvari s potencijalom za zlorporabu, koji kod propisane aplikacije jamči željeno terapijsko djelovanje, iz kojeg se oblika međutim djelatne tvari ne mogu jednostavnim pulveriziranjem prevesti u oblik koji je prikladan za zlorporabu.

Ova je zadaća riješena pripremom oblika davanja prema izumu, osiguranog protiv zlorporabe, termički oblikovanog bez ekstruzije, koji uz jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlorporabe (A) sadrži najmanje jedan sintetski ili prirodni polimer (C) i po potrebi najmanje jedan vosak (D), kod čega komponenta (C) i po potrebi prisutna komponenta (D) uvijek ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.

Primjenom polimera navedene najmanje prijelomne čvrstoće (mjerene, kako je navedeno u prijavi), prvenstveno u takvim količinama, da i oblik davanja ima takvu najmanju prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N, uspijeva se spriječiti pulveriziranje oblika davanja uobičajenim sredstvima i na taj način znatno otežati zlorporabu, odnosno onemogućiti je.

Naime, bez dovoljnog usitnjavanja nije moguća parenteralna, osobito intravenozna, bezopasna aplikacija, ili ekstrakcija djelatne tvari traje za zlorabitelja predugo, odnosno kod zlorporabe ne dolazi do užitka oralnim uzimanjem, budući da se ne događa spontano oslobađanje.

Pod usitnjavanjem se prema izumu podrazumijeva pulveriziranje oblika davanja uobičajenim sredstvima, koja zlorabitelju uobičajeno stoje na raspolaganju, kao na pr. mužar i tučak, čekić, batić ili druga uobičajena sredstva za pulveriziranje pod djelovanjem sile.

Oblik davanja prema izumu je stoga prikladan za sprečavanje parenteralne, nazalne i/ili oralne zlorabije djelatnih tvari, prvenstveno farmaceutskih djelatnih tvari s potencijalom zlorabije.

Farmaceutske djelatne tvari s potencijalom zlorabije su poznate stručnjaku isto kao i količine koje treba primijeniti i postupci za njihovu pripremu i kao takve mogu biti u obliku svojih tome odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, osobito u obliku njihovih odgovarajućih soli ili solvata, kao racemati ili stereoisomeri u obliku davanja lijeka prema izumu. Oblik davanja prema izumu prikladan je također za davanje više farmaceutskih djelatnih tvari u jednom obliku davanja. Oblik davanja prvenstveno sadrži samo jednu određenu djelatnu tvar.

Oblik davanja prema izumu osobito je prikladan za sprečavanje zlorabije barem jedne farmaceutske djelatne tvari, koja je izabrana iz skupine koja obuhvaća opioide, trankvilizante, prvenstveno benzodiazepine, barbiturate, stimulanse i druga opojna sredstva.

Oblik davanja prema izumu je osobito prikladan za sprečavanje zlorabije opioida, trankvilizanta ili drugog opojnog sredstva, koje je izabrano iz skupine koja obuhvaća N-{1-[2-(4-etil-5-okso-2-tertrazolin-1-il)etil]-4-metoksimetil-4-piperidil}propionanilid (Alfentanil), 5,5-dialilbarbituratnu kiselinu (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-klor-1-metil-6-fenil-4H [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-dietilaminopropiofenon (Amfepramon), (±)-a-metilfenetilamin (Amfetamin), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetanilid (Amfetaminil), 5-etil-5-izopentilbarbituratnu kiselinu (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-dietil-barbituratnu kiselinu (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-brom-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-brom-4-(2-klorfenil)-9-metil-6H-tienol[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-ciklopropilmetil-4,5a-epoksi-7a(S)-1-hidroksi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoksi-6,14-endo-etanomorfinan-3-ol (Buprenorphin), 5-butil-5-etilbarbituratnu kiselinu (Butobarbital), Butorphanol, (7-klor-1,3-dihidro-1-metil-2-okso-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetil-karbat (Camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (Cathin/D-Norpseudoephedrin), 7-klor-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamin-4-oksidi (Chlordiazepoxid), 7-klor-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-klorfenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-klor-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-ugljičnu kiselinu (Clorazepat), 5-(2-klorfenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-klor-11b-(2-klorfenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooksazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloksi-2β(1aH,5aH)-tropankarboksilat] (Cocain), 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (Codein), 5-(1-cikloheksenil)-5-etilbarbituratnu kiselinu (Cyclobarbital), \*Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-klor-5-(2-klorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3l)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenil-propil)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diamorphin, Diamorphon, 7-klor-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Diazepam), 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-6a-morfinanol (Dihydrocodein), 4,5a-epoksi-17-metil-3,6a-morfinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetilbutirat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-klor-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, etil-[7-klor-5-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-okso-1H-1,4-benzodiazepin-3-karbonsilat] (Ethyloflazepat), 4,5a-epoksi-3-etoksi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5a-epoksi-7a-(1-hidroksi-1-metilbutil)-6-metoksi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (Etorphin), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-metilfenetilamino)etil]-teofilin (Fenet-yllin), 3-(α-metilfenetilamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-fenil-4-piperidil)propionanilid (Fentanyl), 7-klor-5-(2-fluorfenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-fluorfenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-klor-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-klor-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-brom-11b-(2-fluorfenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3] oksazolo[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-6-morfinanon (Hydrocodon), 4,5a-epoksi-3-hidroksi-17-metil-6-morfinanon (Hydromorphon), Hydroxipethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-klor-8,12b-dihidro,2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oksazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-hidroksifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-dimetil-amino-4,4-difenil-3-heptanon (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-metil-3-morfinanol (Levorphanol), Levophenacetylmorphan, Lofentanil, 6-(2-klorfenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-(4H)-on (Loprazolam), 7-klor-5-(2-klorfenil)-3-hidroksi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lorazepam), 7-klor-5-(2-klorfenil)-3-hidroksi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Lormetazepam), 5-(4-klorfenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]jzoidol-5-oi (Mazindol), 7-klor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin (Medazepam), N-(3-klorpropil)-α-metilfenetilamin (Mefenorex), Meperidin, 2-metil-2-propiltrimetilendikarbat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, N,a-dimetilfenetilamin (Metamfetamin), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon (Metadon), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-kinazolinon (Methaqualon), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetat] (Methylphenidat), 5-etil-1-metil-5-fenilbarbituratnu kiselinu (Methylphenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindion (Methyprylon), Metopon, 8-klor-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(benzidriilsulfinil)acetamid (Modafinil), 4,5a-epoksi-17-metil-7-

morfinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroksi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[b,d]piran-9(6 $\alpha$ *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-klor-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heksanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, sok koji je iscurio iz biljki koje pripadaju vrsti papaver somniferum (Opium), -klor-3-hidroksi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-klor-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloksazolo[3,2-*d*][1,4 benzodiazepin-6(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoksi-14-hidroksi-3-metoksi-17-metil-6-morfinan (Oxycodon), Oxymorphon, biljke i biljni dijelovi biljaka koji pripadaju vrsti papaver somniferum (uključivo podvrsti setigerum) (papaver somniferum), Papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oksazolidinon (Pemolin), 1,2,3,4,5,6-heksahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbituratnu kiselinu (Pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidinkarboksilat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-metil-2-fenilmorfolin (Phenmetrazin), 5-etil-5-fenilbarbituratnu kiselinu (Phenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamin (Phentermin), 7-klor-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam),  $\alpha$ -(2-piperidil)benzhidrilalkohol (Pipradol), 1'-(3-cijan-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-karboksamid (Piritramid), 7-klor-1-(ciklopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-metil-2-piperidinoetil-N-(2-piridil)propionamid, metil{3-[4-metoksikarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), 5-sek-butil-5-etilbarbituratnu kiselinu (Secbutabarbital), 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbituratnu kiselinu (Secobarbital), N-{4-metoksimetil-1-[2'-2-tienil]etil}-4-piperidil} propionanilid (Sufentanil), 7-klor-2-hidroksi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-klor-5-(1-cikloheksenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-cikloheksen-1-karboksilat) (Tilidin (*cis* i *trans*)), Tramadol, 8-klor-6-(2-klorfenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbituratnu kiselinu (Vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[dimetilamino]metil-4-(p-fluorbenziloksi)-1-(m-metoksifenil)cikloheksanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-cikloheksil)-fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoksi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*R*,3*R*,6*S*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoksi-fenil)-cikloheksan-1,3-diol, prvenstveno kao racemat, 3-(2-*D*)-metilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil-2-(4-izobutil-fenil)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)fenil, 2-(6-metoksi-naftalen-2-il)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-cikloheks-1-enil)-fenil, 2-(4-izobutil-fenil)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-cikloheks-1-enil)-fenil 2-(6-metoksi-naftalen-2-il)-propionat, (RR-SS)-2-acetoksi-4-trifluorometil-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-trifluorometil-benzojeve kiseline 3-(2-*d*)-metilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil-fenil ester, (RR-SS)-4-kloro-2-hidroksi-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-metil-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-metoksi-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-5-nitro-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroksi bifenil-4-ugljikne kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil-ester kao i odgovarajuće stereizomerne spojeve, njihove odgovarajuće derivate, osobito amide, estere ili etere, i njihove fiziološki podnošljive spojeve, osobito njihove soli i solvate, a naročito pogodno hidrokloride.

Oblik davanja prema izumu naročito je prikladan za sprečavanje zlouporabe opioidne djelatne tvari izabrane iz skupine koja obuhvaća Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol i njihove fiziološki podnošljive derivate ili spojeve, prvenstveno njihove soli i solvate, prvenstveno hidrokloride.

Oblik davanja prema izumu je nadalje prikladan osobito za sprečavanje zlouporabe opioidne djelatne tvari izabrane iz skupine koja obuhvaća (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*R*,3*R*,6*S*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoksi-fenil)-cikloheksan-1,3-diol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminoetil-cikloheksil)-fenol, njihove fiziološki podnošljive soli, prvenstveno hidrokloride, fiziološki podnošljive enantiomere, stereoizomere, diastereomere i racemate i njihove fiziološki podnošljive derivate, prvenstveno etere, estere ili amide.

Ovi spojevi, odnosno postupci njihove pripreme su opisani u EP-A-693475, odnosno EP-A-780369.

Za postizanje potrebne prijelomne čvrstoće oblika davanja prema izumu primjenjuju se najmanje jedan sintetski ili prirodni polimer (C) s prijelomnom čvrstoćom od najmanje 500 N, mjereno metodom otkrivenom u predmetnoj prijavi. Za to se preferira izabrati najmanje jedan polimer izabran iz skupine koja obuhvaća polialkilenoksidi, prvenstveno polimetilenoksid, polietilenoksid, polipropilenoksid; polietilen, polipropilen, polivinilklorid, polikarbonat, polistiren, poliakrilat, njihove kopolimerizate i smjese od najmanje dva od navedenih polimera. Preferira se visokomolekularne, termoplastične polialkilenoksidi. Osobito se preferira visokomolekularne polietilenoksidi s molekularnom težinom od najmanje 0,5 milijuna, prvenstveno najmanje 1 milijun do 15 milijuna, određeno reološkim mjerenjima. Ovi polimeri imaju viskozitet kod 25°C od 4500 do 17600 cP, mjereno na 5 tež.% vodenoj otopini pomoću Brookfield viskozimetra, model RVF (vreteno br. 2 / brzina rotacije 2 o/min), od 400 do 4000 cP, mjereno na 2 tež.% vodenoj otopini pomoću

navedenog viskozimetra (vreteno br. 1, odnosno 3/ brzina rotacije 10 o/min), odnosno od 1650 do 10000 cP, mjereno na 1 tež.% vodenoj otopini pomoću navedenog viskozimetra (vreteno br. 2 / brzina rotacije 2 o/min).

Polimeri se pogodno primjenjuju kao prah. Oni mogu biti topivi u vodi.

Nadalje se za postizanje potrebne prijelomne čvrstoće oblika davanja prema izumu mogu dodatno primijeniti najmanje jedan prirodni ili sintetski vosak (D) s prijelomnom čvrstoćom od najmanje 500 N, mjenom prema metodi otkrivenoj u ovoj prijavi. Preferiraju se voskovi s točkom omekšavanja od najmanje 60°C. Osobito su pogodni Carnauba vosak i pčelinji vosak. Naročito je pogodan Carnauba vosak. Carnauba vosak je prirodni vosak, koji se dobiva iz listova Carnauba palme i ima točku omekšavanja od najmanje = 80°C. Kod dodatne primjene komponente voska primjenjuje se ova zajedno s barem jednim polimerom (C) u takvim količinama, da oblik davanja ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.

Komponenta (C) se prvenstveno primjenjuje u količini od 35 do 99,9 tež.%, osobito pogodno od najmanje 50 tež.%, a naročito pogodno od najmanje 60 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

Kao pomoćne tvari (B) mogu se primijeniti uobičajene pomoćne tvari, koje su poznate za formuliranje krutih oblika davanja. Ovo su prvenstveno plastifikatori, kao polietilenglikol, pomoćne tvari, koje utječu na oslobađanje djelatne tvari, prvenstveno hidrofobni ili hidrofilni, prije svega hidrofilni polimeri, naročito je preferirana hidroksipropilceluloza, i/ili antioksidansi. Kao antioksidansi prikladni su askorbinska kiselina, butilhidroksianisol, butilhidroksitoluen, soli askorbinske kiseline, monotioglicerin, fosforasta kiselina, vitamin C, vitamin E i njegovi derivati, natrijev bisulfit, osobito pogodno butilhidroksitoluen (BHT) ili butilhidroksianisol (BHA) i  $\alpha$ -tokoferol.

Antioksidans se prvenstveno primjenjuje u količinama od 0,01 do 10 tež.%, prvenstveno 0,03 do 5 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

Oblici davanja prema izumu odlikuju se time, da radi njihove tvrdoće nisu za pulveriziranje pomoću uobičajenih sredstava za usitnjavanje, kao mužar i tučak, a koja zlorabiteljju stoje na raspolaganju. Time je praktički isključena oralna, parenteralna, osobito intravenozna ili nazalna zloropaba. Da bi se međutim preduselo svaku moguću zloropabu oblika davanja prema izumu, oblici davanja prema izumu u pogodnom izvedbenom obliku mogu kao pomoćne tvari (B) sadržavati daljnja sredstva koja otežavaju, odnosno sprečavaju zloropabu.

Tako oblik davanja prema izumu, osiguran protiv zloropabe, može uz jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zloropabe, uz najmanje jedan polimer (C) za otvrdjivanje i uz po potrebi najmanje jedan vosak (D), imati još barem jednu od sljedećih komponenti (a)-(e) kao pomoćnu tvar (B):

- (a) barem jednu tvar koja nadražuje nosnu šupljinu i/ili šupljinu ždrijela,
- (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje tvori gel u ekstraktu dobivenom iz oblika davanja pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, koji gel prvenstveno kod unošenja u daljnu količinu vodene tekućine ostaje vizualno razlikovnim,
- (c) barem jedan antagonist za svaku od djelatnih tvari s potencijalom zloropabe,
- (d) barem jedan emetik,
- (e) barem jednu boju kao averzivno sredstvo,
- (f) barem jednu gorku tvar.

Komponente (a) do (f) su uvijek same za sebe kao dodaci prikladne za osiguranje oblika davanja prema izumu protiv zloropabe. Tako je komponenta (a) pogodno prikladna za osiguranje protiv nazalne, oralne i/ili parenteralne, prvenstveno intravenozne zloropabe, komponenta (b) je pogodna protiv parenteralne, a osobito je pogodna protiv intravenozne i/ili nazalne zloropabe, komponenta (c) je pogodna protiv nazalne i/ili parenteralne, a osobito je pogodna protiv intravenozne zloropabe, komponenta (d) je pogodna prvenstveno protiv parenteralne, a osobito pogodna protiv oralne ili parenteralne zloropabe, a komponenta (f) protiv oralne ili nazalne zloropabe. Primjenom prema izumu najmanje jedne od prethodno navedenih komponenata, oblicima davanja prema izumu uspijeva se još učinkovitije otežati zloropabu.

U jednom izvedbenom obliku oblik davanja prema izumu može imati također dvije ili više od komponenata (a) - (f) u kombinaciji, prvenstveno (a), (b) i po potrebi (c) i/ili (f) i/ili (e), odnosno (a), (b) i po potrebi (d) i/ili (f) i/ili (e).

U daljnjem izvedbenom obliku, oblik davanja prema izumu može imati sve komponente (a) - (f).

Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (a) protiv zloropabe, kao tvari koje nadražuju šupljinu nosa i/ili ždrijela u obzir dolaze sve tvari, koje kod odgovarajuće primjene preko šupljine nosa i/ili ždrijela mogu izazvati reakciju tijela, koja je za zlorabitelja tako neugodna, da on ili neće ili ne može dalje nastaviti primjenu, na pr. peckanje

ili na psihološki način djeluju protiv uzimanja odgovarajuće djelatne tvari, na pr. povećanim stvaranjem nazalnog sekreta ili kihanjem. Ove tvari koje uobičajeno nadražuju šupljinu nosa i/ili ždrijela mogu i kod parenteralne, osobito intravenozne primjene prouzročiti vrlo neugodan osjećaj do nepodnošljivih bolova, tako da zlorabitelj neće ili ne može dulje nastaviti uzimanje.

Osobito prikladne tvari koje nadražuju nosnu šupljinu i/ili šupljinu ždrijela su takve tvari, koje prouzrokuju peckanje, svrbež, podražaj na kihanje, povećano stvaranje sekreta ili kombinaciju od najmanje dva ova podražaja. Stručnjaku su poznate odgovarajuće tvari i njihove uobičajene količine koje treba primijeniti ili se mogu ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima.

Tvar komponente (a) koja nadražuje nosnu šupljinu ili šupljinu ždrijela zasniva se prvenstveno na jednom ili više sastojaka ili na jednom ili više biljnih dijelova barem jedne nadražujuće droge.

Odgovarajuće nadražujuće droge su poznate stručnjaku i opisuju se primjerice u "Pharmazeutische Biologie - Drogen und Inhaltsstoffe" od prof. dr. Hildebert Wagner, 2., prerađeno izdanje, naklada Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, stranice 82 i daljnje. Odgovarajući opis se ovim uvodi kao referenca i vrijedi kao dio otkrića.

Pod jedinicom davanja podrazumijeva se zasebna jedinica doziranja, odnosno jedinica doziranja koja se može odijeliti, kao na pr. tableta ili kapsula.

Obliku davanja prema izumu može se kao komponenta (a) dodati jedan ili više sastojaka jedne nadražujuće droge, izabrane iz skupine koja se sastoji iz Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (Cayenne papar), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae Semen, Piperis nigri Fructus (papar), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma i Zingiberis Rhizoma, osobito pogodno iz skupine koja se sastoji iz Capsici Fructus (paprika), Capsici Fructus acer (Cayenne papar) i Piperis nigri Fructus (papar).

Kod sastojaka nadražujućih droga se radi prvenstveno o spojevima o-metoksi(metil)fenola, spojevima kiselinskih amida, uljima gorušice ili sulfidnim spojevima ili o spojevima izvedenim od njih.

Naročito se preferira barem jedan sastojak nadražujućih droga izabranih iz skupine koja se sastoji iz miristicina, elemicina, izoeugenola,  $\alpha$ -asaron, safrola, gingerolena, ksantorizola, kapsaicinoidena, prvenstveno kapsaicina, kapsaicin-derivata, kao N-vanilil-9E-oktadecenamida, dihidrokapsaicina, nordihidrokapsaicina, homokapsaicina, norkapsaicina, i nomorkapsaicina, piperina, prvenstveno trans-piperina, glukozinolata, prvenstveno na bazi nehlapivih ulja gorušice, osobito pogodno na bazi p-hidroksibenzilgorušičinog ulja, metilmerkaptogorušičinog ulja ili metilsulfonilgorušičinog ulja, i spojeva izvedenih od ovih sastojaka.

Oblik davanja može sadržavati biljne dijelove odgovarajućih nadražujućih droga prvenstveno u količini od 0,01 do 30 tež.%, osobito pogodno 0,1 do 0,5 tež.%, uvijek u odnosu na ukupnu težinu jedinice davanja. U slučaju primjene jednog ili više sastojaka odgovarajućih nadražujućih droga, njihova količina u jednoj jedinici davanja prema izumu iznosi pogodno 0,001 do 0,005 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu jedinice davanja.

Daljnja mogućnost da se kod oblika davanja prema izumu spriječi zlouporaba se sastoji u tome, da se obliku davanja doda barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta kao daljnja komponenta (b) koja sprečava zlouporabu, koje sredstvo pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, prvenstveno kao vodenog ekstrakta dobivenog iz oblika davanja, stvara gel, koji se teško može bezopasno aplicirati, a prvenstveno se kod unošenja u daljnu količinu vodene tekućine može vizualno razlikovati.

Vizualna razlikovnost u smislu predmetnog izuma znači, da gel koji sadrži djelatnu tvar, a koji je nastao pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, ostaje kod unošenja, prvenstveno pomoću injekcijske igle, u daljnu količinu vodene tekućine kod 37°C u biti netopiv i kohezivan, te se ne može na jednostavan način tako dispergirati, da je moguća parenteralna, osobito intravenozna, bezopasna primjena. Trajanje vizualne razlikovnosti iznosi barem jednu minutu, prvenstveno najmanje 10 minuta.

Povećanje viskoziteta ekstrakta dovodi do toga, da je njegova dostupnost iglom, odnosno mogućnost njegova ubrizgavanja otežana i čak onemogućena. Ukoliko gel ostaje vizualno razlikovnim, to znači, da se dobiveni gel kod unošenja u daljnu količinu vodene tekućine, na pr. uštrcavanjem u krv, zadrži najprije u obliku vlakana kohezivnih u velikoj mjeri, koja se doduše mehaničkim djelovanjem razdijele u manje fragmente, ali se ne mogu tako dispergirati ili čak otopiti, da je moguća parenteralna, osobito intravenozna primjena. U kombinaciji s najmanje jednom od po potrebi prisutnih komponenata (a) do (e) ovo dodatno dovodi do neugodnog peckanja, povraćanja, lošeg okusa i/ili do vizualnog zastrašivanja.

Intravenozna primjena odgovarajućeg gela dovela bi s velikom vjerojatnošću do začepljenja krvnih žila, povezanog s teškim zdravstvenim oštećenjima zlorabitelja.

Radi provjere, da li je sredstvo koje povećava viskozitet, kao komponenta (b), prikladno za primjenu u obliku davanja prema izumu, djelatna tvar se pomiješa sa sredstvom koje povisuje viskozitet i suspendira u 10 ml vode kod temperature od 25°C. Ako se pritom stvori gel, koji zadovoljava gore navedene uvjete, odgovarajuće sredstvo za povećanje viskoziteta prikladno je za dodatno predusretanje, odnosno sprečavanje zloropore kod oblika davanja prema izumu.

Ukoliko se obliku davanja prema izumu doda komponenta (b), prvenstveno se primjenjuje jedno ili više sredstava za povećanje viskoziteta, koja su sredstva izabrana iz skupine koja obuhvaća mikrokristaliničnu celulozu s 11 tež.% karboksimetilceluloze-natrija (Avice<sup>®</sup> RC 591), karboksimetilcelulozu-natrij (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300 P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), poliakrilnu kiselinu (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), brašno od zrna rogača (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), pektin, prvenstveno iz plodova agruma ili jabuka (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), kukuruzni voštani škrob (C\* Gel 04201<sup>®</sup>), natrijev alginat (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), guar brašno (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), lota-carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), karaya gumu, gellan gumu (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), galaktomannan (Meyprogat 150<sup>®</sup>), brašno tara zrna (Polygum 43/1<sup>®</sup>), propilenglikolalginat (Protanal-ester SD-LB<sup>®</sup>), natrijev hijaluronat, tragant, tara guma (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), fermentirani polisaharid-welan gumu (K1A96), ksantan-gumu (Xantural 180<sup>®</sup>). Ksantani su osobito preferirani. Oznake navedene u zagradama su trgovačka imena, pod kojima se dotični materijali nalaze na tržištu. Da bi se ispunili prethodno navedeni uvjeti, općenito je dovoljna količina od 0,1 do 20 tež.%, naročito se preferira 0,1 do 15 tež.% navedenih/navedenog sredstva za povećanje viskoziteta u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

Sredstva za povećanje viskoziteta komponente (b), ukoliko su predviđena, su u pogodnom slučaju prisutna u obliku davanja u količini od  $\geq 5$  mg po jedinici davanja, to znači po jedinici doziranja.

U osobito preferiranom izvedbenom obliku predmetnog izuma, kao komponenta (b) primjenjuju se takva sredstva za povećanje viskoziteta, koja kod ekstrakcije iz oblika davanja s potrebnom najmanjom količinom vodene tekućine tvore gel, koji uključuje zračne mjehuriće. Tako dobiveni gelovi odlikuju se mutnim izgledom, koji potencijalnog zlorabitelja dodatno optički upozorava i odvraća od parenteralne primjene gela.

Komponenta (C) može također po potrebi služiti kao dodatno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine tvori gel.

Također je moguće, da se sredstva za povećanje viskoziteta i ostale sastojke u obliku davanja prema izumu formulira tako da su jedan od drugog prostorno odijeljeni.

Oblik davanja prema izumu može nadalje za sprečavanje i osiguranje protiv zloropore imati komponentu (c), naime jedan ili više antagonista za djelatnu tvar, odnosno djelatne tvari s potencijalom zloropore, kod čega je količina antagonista prvenstveno prostorno odijeljena od ostalih sastojaka oblika davanja prema izumu i ne razvija djelovanje kod propisane primjene.

Prikladni antagonisti za sprečavanje zloropore djelatnih tvari su poznati stručnjaku i kao takvi mogu u obliku davanja prema izumu biti prisutni u obliku odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, osobito u obliku njihovih soli ili solvata.

Ukoliko je u obliku davanja prisutna djelatna tvar kao jedan opioid, kao antagonist se primjenjuje prvenstveno antagonist izabran iz skupine koja obuhvaća Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorpin ili Naluphin, uvijek po potrebi u obliku odgovarajućeg fiziološki podnošljivog spoja, osobito u obliku baze, soli ili solvata. Ako je predviđeno prisustvo komponente (c), odgovarajući antagonisti primjenjuju se prvenstveno u količini  $\geq 1$  mg, osobito pogodno u količini od 3 do 100 mg, a naročito pogodno u količini od 5 do 50 mg po obliku davanja, to znači po jedinici doziranja.

Ako oblik davanja prema izumu ima neki stimulans kao djelatnu tvar, antagonist je prvenstveno neuroleptik, prvenstveno spoj izabran iz skupine koju čine Haloperidol, Promethacin, Fluophenazin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothixin, Zuclopentixol, Flupentixol, Prothipendyl, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon i Bromperidol.

Oblik davanja prema izumu ima ove antagoniste u uobičajenom terapijskom doziranju, koje je poznato stručnjaku, a naročito pogodno u dvostrukoj do trostrukoj količini u odnosu na uobičajeno doziranje, po jedinici doziranja.

Ukoliko kombinacija za sprečavanje i osiguravanje oblika davanja prema izumu protiv zlouporabe obuhvaća komponentu (d), ona može imati barem jedan emetik, koji bi prvenstveno trebao biti prisutan tako da je prostorno odijeljen od ostalih komponenata oblika davanja prema izumu i kod propisane primjene ne bi u tijelu trebao razviti bilo kakvo djelovanje.

Prikladni emetici za sprečavanje zlouporabe djelatne tvari su poznati stručnjaku i kao takvi mogu u obliku davanja prema izumu biti prisutni u obliku odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, naročito u obliku njihovih soli ili solvata.

U obliku davanja prema izumu u obzir može pogodno doći emetik na bazi jednog ili više sastojaka od korijena *ipecacuanhae* (korijen koji izaziva povraćanje), prvenstveno na bazi sastojka emetina, kako je na pr. opisano kod prof. dr. Hildebert Wagner u "Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe", prerađeno izdanje, naklada Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982. Odgovarajući opis iz literature se ovime uvodi kao referenca i vrijedi kao dio otkrića.

Oblik davanja prema izumu može kao komponentu (d) imati prvenstveno emetik emetin, pogodno u količini od  $\geq 3$  mg, osobito pogodno  $\geq 10$  mg, a još pogodnije u količini od  $\geq 20$  mg po obliku davanja, to znači po jedinici doziranja.

Isto tako pogodno može se kao emetik primijeniti apomorfin za osiguranje protiv zlouporabe prema izumu, prvenstveno u količini od prvenstveno 2-3 mg, osobito pogodno  $> 5$  mg, a još pogodnije 2-7 mg po jedinici doziranja.

Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (e) kao daljnju pomoćnu tvar za sprečavanje zlouporabe, primjena jedne takve boje, osobito kod pokušaja, da se djelatna tvar ekstrahira za parenteralnu, prvenstveno intravenoznu primjenu, izazvat će pojavu boje odgovarajuće vodene otopine, koja će prestrašiti potencijalnog zlorabitelja. Također se oralna zlouporaba, koja se uvodi uobičajeno preko vodene ekstrakcije djelatne supstance, može spriječiti ovom pojavom boje. Prikladna bojila, kao i količine koje su potrebne za zastrašujuće djelovanje treba uzeti iz WO 031015531, kod čega odgovarajuće otkriće treba vrijediti kao dio predmetnog otkrića i ovim se uvodi kao referenca.

Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (f) kao dodatnu pomoćnu tvar za sprečavanje zlouporabe, ovim dodatkom od barem jedne gorke tvari i uslijed toga pogoršanjem okusa oblika davanja, dodatno će se spriječiti oralna i/ili nazalna zlouporaba.

Prikladne gorke tvari, kao i količine djelotvorne za primjenu treba uzeti iz US-2003/0064099 A1, čije odgovarajuće otkriće treba vrijediti kao otkriće predmetne prijave i time se uvodi kao referenca. Kao gorke tvari prvenstveno su prikladna miomirisna ulja, prije svega ulje paprene metvice, eukaliptusovo ulje, ulje gorkih badema, mentol, miomirisne tvari plodova, prvenstveno miomirisne tvari četruna, naranči, limuna, grejpfruta ili njihovih smjesa, i/ili denatonijev-benzoat (Bitrex®). Osobito pogodan je denatonijev benzoat.

Kruti oblik davanja prema izumu prikladan je za oralno, vaginalno ili rektalno uzimanje, prvenstveno za oralno uzimanje. On prvenstveno nije oblikovan kao film.

Oblik davanja prema izumu može biti u multipartikularnom obliku, pogodno u obliku mikrotableta, mikrokapsula, mikropuleta, granulata, sferoida, zrnaca ili peleta, po potrebi napunjen u kapsulama ili prešan u tablete, prvenstveno za oralno davanje. Multipartikularni oblici imaju prvenstveno veličinu, odnosno raspodjelu veličine u području od 0,1 do 3 mm, osobito pogodno u području od 0,5 do 2 mm. Već prema željenom obliku davanja, također se po potrebi za formuliranje oblika davanja primjenjuju uobičajene pomoćne tvari (B). Kruti oblik davanja prema izumu, osiguran protiv zlouporabe, proizvodi se prvenstveno bez primjene ekstrudera, time što se prvenstveno komponente (A), (B), (C) i po potrebi prisutna komponenta (D), kao i po potrebi najmanje jedna od po potrebi prisutnih daljnjih komponenata (a) - (f) koje sprečavaju zlouporabu, zajedno smiješaju, ili ako je potrebno, miješaju zasebno uz dodatak komponente (C) i po potrebi komponente (D), a nastala smjesa, odnosno nastale smjese se po potrebi nakon granuliranja oblikuju djelovanjem sile u oblik davanja uz prethodno ili istovremeno djelovanje topline.

Ovo zagrijavanje i djelovanje silom za proizvodnju oblika davanja provodi se bez primjene ekstrudera.

Miješanje komponenata (A), (B), (C) i po potrebi (D), kao i po potrebi prisutnih daljnjih komponenata (a) - (f) i po potrebi komponente (C) i po potrebi prisutne komponente (D) provodi se po potrebi uvijek u spravi za miješanje, koja je poznata stručnjaku. Sprava za miješanje može primjerice biti miješalica valjanjem (Wälzmischer), vibrirajuća miješalica (Schüttelmischer), smična miješalica (Schermischer) ili prinudna miješalica (Zwangsmischer).



Nastala smjesa, odnosno nastale smjese se oblikuju prvenstveno izravno u oblik davanja prema izumu djelovanjem sile uz prethodno ili istovremeno djelovanje topline. Primjerice, smjesa se može oblikovati u tablete izravnim tabletiranjem. Kod izravnog tabletiranja uz istovremeno djelovanje topline, smjesa koju treba sprešati se uz istovremeno djelovanje topline pomoću alata za tabletiranje, to znači donjeg i gornjeg kalupa, te matrice zagrijava najmanje do točke omekšavanja polimerne komponente (C) i pritom spreša. Kod izravnog tabletiranja uz prethodno djelovanje topline se šarža koju treba sprešati zagrijava neposredno prije tabletiranja barem do temperature omekšavanja komponente (C), a zatim se spreša pomoću alata za tabletiranje.

Nastala smjesa iz komponenata (A), (B), (C) i po potrebi komponente (D), kao i po potrebi prisutnih komponenata (a) do (f), odnosno smjese najmanje jedne od ovih komponenata (a) do (f) s komponentom (C) se može također najprije granulirati i zatim uz prethodno ili istovremeno djelovanje topline djelovanjem silom sprešati u oblik davanja prema izumu.

Kod svakog djelovanja sile ova se tako dugo primjenjuje dok oblik davanja ne postigne prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.

Granuliranje se može provesti granuliranjem u mokrom ili granuliranjem iz taline u poznatim granulatorima.

Svaki od spomenutih procesnih koraka, osobito zagrijavanje i istovremeno ili naknadno djelovanje sile za proizvodnju oblika davanja prema izumu provodi se bez primjene ekstrudera.

U daljnjem pogodnom obliku izvedbe oblik davanja prema izumu je u obliku tablete, kapsule ili u obliku oralnog osmotskog terapijskog sistema (OROS), prvenstveno ako je prisutna najmanje jedna daljnja komponenta (a) - (f) za sprečavanje zlouporabe.

Ukoliko su komponente (c) i /ili (d) i/ili (f) prisutne u obliku davanja prema izumu, treba paziti na to, da su one tako formulirane ili tako malo dozirane, da kod propisane primjene oblika davanja prema izumu ne mogu praktički razviti štetno djelovanje po pacijenta ili po učinkovitost djelatne tvari.

Ako oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (d) i/ili (f), doziranje treba tako izabrati, da se kod propisane oralne primjene ne izazove nikakvo negativno djelovanje. Ako se međutim predviđeno doziranje prekorači kod zlouporabe, izazove se mučnina, odnosno podražaj na povraćanje, odnosno loš okus. Dotičnu količinu komponente (d) i/ili (f) koju pacijent kod propisane oralne primjene još tolerira, stručnjak može ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima.

Ukoliko je međutim neovisno o praktički nemogućoj sposobnosti pulverizacije oblika davanja prema izumu za osiguranje oblika davanja predviđena primjena komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f), trebale bi se ove komponente pogodno primijeniti tako velikim doziranjem, da one kod zlorabeće primjene oblika davanja izazivaju negativno djelovanje kod zlorabitelja. Ovo prvenstveno uspijeva prostornim odjeljivanjem barem djelatne tvari, odnosno djelatnih tvari od komponenata (c) i/ili od komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f), kod čega su pogodno djelatna tvar, odnosno djelatne tvari prisutne u barem jednoj podjedinici (X), a komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) u barem jednoj podjedinici (Y), a kod čega komponente (c), (d) i (f) kod propisane primjene oblika davanja prilikom uzimanja i/ili u tijelu ne razvijaju svoje djelovanje, a ostale komponente formulacije, osobito komponenta (C) i po potrebi (D) su identične.

Ukoliko oblik davanja prema izumu ima barem 2 od komponenata (c) i (d), odnosno (f), mogu se ove nalaziti u istim ili u različitim podjedinicama (Y). Ukoliko su prisutne, sve komponente (c) i (d) i (f) se nalaze u jednoj i istoj podjedinici (Y).

Podjedinice u smislu predmetnog izuma su krute formulacije, koje uvijek pored uobičajenih, stručnjaku poznatih pomoćnih tvari, sadrže djelatnu tvar (tvari), najmanje jedan polimer (C) i po potrebi prisutnu komponentu (D) i po potrebi barem jednu od po potrebi prisutnih komponenata (a) i/ili (b) i/ili (e), odnosno uvijek barem jedan polimer (C) i po potrebi (D) i antagonist (antagoniste) i/ili emetik (emetike) i/ili komponentu (e) i/ili komponentu (f) i po potrebi barem jednu od po potrebi prisutnih komponenata (a) i/ili (b). Pritom treba paziti na to, da se svaka od navedenih podjedinica formulira prema prethodno navedenom postupku.

Bitna prednost odvojenog formuliranja djelatnih tvari od komponenata (c), odnosno (d), odnosno (f) u podjedinicama (X) i (Y) oblika davanja prema izumu se sastoji u tome, da se kod njihove propisane primjene komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) kod uzimanja i/ili u tijelu praktički ne oslobađaju ili se oslobađaju samo u tako malim količinama, da ne razvijaju štetno djelovanje za pacijenta ili terapijski uspjeh, ili pri prolazu kroz tijelo pacijenta se otpuštaju samo na takvim mjestima oslobađanja, na kojima za njihovu učinkovitost nema dovoljne resorpcije. Komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) se kod propisane primjene oblika davanja u tijelu pacijenta praktički ne oslobađaju ili to pacijent ne primjećuje.

Stručnjak razumije, da ovi prethodno navedeni uvjeti mogu varirati u ovisnosti o primijenjenim komponentama (c), (d) i/ili (f), kao i o formuliranju podjedinica, odnosno oblika davanja. Optimalna formulacija za dotični oblik davanja može se ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima. Odlučujuće je, da dotične podjedinice sadrže polimer (C) i po potrebi komponentu (D) i da su formulirane na prethodno navedeni način.

Ukoliko bi zlorabitelj protiv očekivanja uspjelo usitniti takav oblik davanja prema izumu, koji komponente (c) i/ili (e) i/ili (f) ima u podjedinicama (Y), i dobiti prah radi zlouporabe uzimanja djelatne tvari, koji se prah ekstrahira prikladnim ekstrakcijskim sredstvom, uz djelatnu tvar će se dobiti i dotična komponenta (c) i/ili (e) i/ili (f) i/ili (d) u obliku u kojem se ne može na jednostavan način odijeliti od djelatne tvari, tako da ona kod primjene manipuliranog oblika davanja, osobito kod oralnog i/ili parenteralnog davanja razvija svoje djelovanje kod uzimanja i/ili u tijelu, a dodatno jedna od komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f) izaziva odgovarajuće negativno djelovanje kod zlorabitelja, i kod pokušaja ekstrakcije djelatne tvari dolazi do pojave boje koja prestraši zlorabitelja i tako se spriječi zlouporaba oblika davanja.

Formulacija oblika davanja prema izumu, u kojoj je provedeno prostorno odjeljivanje djelatne tvari, odnosno djelatnih tvari od komponenata (c), (d) i/ili (e), prvenstveno formuliranjem u različitim podjedinicama, može se provesti na mnogo načina, kod čega odgovarajuće podjedinice u obliku davanja prema izumu mogu jedna prema drugoj biti u proizvoljnom prostornom razmještaju, ukoliko su ispunjeni prethodno navedeni uvjeti za oslobađanje komponenata (c) i/ili (d).

Stručnjak razumije, da u obliku davanja prema izumu po potrebi i također prisutna komponenta (prisutne komponente) (a) i/ili (b) mogu biti formulirane i u dotičnim podjedinicama (X) i (Y) i u obliku neovisnih podjedinica odgovarajućih podjedinicama (X) i (Y) tako dugo, dok vrstom formulacije ne bude okrnjeno osiguranje oblika davanja protiv zlouporabe kao i oslobađanje djelatne tvari kod propisane primjene i da se tu također formulira polimer (C) i po potrebi (D), a da se formuliranje provede prema prethodno navedenom postupku za postizanje potrebne čvrstoće.

U pogodnom obliku izvedbe oblika davanja prema izumu su podjedinice (X) i (Y) u multipartikularnom obliku, kod čega se preferira mikrotabele, mikrokapsule, mikropelite, granulate, sferoide, zrnca ili pelete, a i za podjedinicu (X) i za (Y) se izabere isti oblik, to znači oblikovanje, da nije moguće odjeljivanje podjedinica (X) od (Y), na pr. mehaničkom selekcijom. Multipartikularni oblici imaju pogodno veličinu u području od 0,1 do 3 mm, prvenstveno 0,5 do 2 mm.

Pojedinice (X) i (Y) u multipartikularnom obliku pogodno mogu biti napunjene u kapsulu ili sprešane u tabletu, kod čega su dotične krajnje formulacije takve, da podjedinice (X) i (Y) ostaju sačuvanim i u nastalom obliku davanja.

Dotične multipartikularne podjedinice (X), odnosno (Y) s identičnim oblikovanjem također se ne bi trebale vizualno razlikovati jedna od druge, da ih zlorabitelj ne bi mogao jednostavnim sortiranjem odijeliti jednu od druge. Ovo se na pr. može zajamčiti nanošenjem identičnih prevlaka, koje pored ove funkcije izjednačavanja mogu preuzeti i daljnje funkcije, kao na pr. produženo oslobađanje jedne ili više djelatnih tvari ili pripremanje dotičnih podjedinica otpornim na želučani sok.

Multipartikularne podjedinice mogu biti formulirane i kao mulj i kao suspenzija u nedvojbenim suspenzijskim medijima kao oralni oblik davanja.

U daljnjem pogodnom obliku izvedbe predmetnog izuma podjedinice (X) i (Y) su uvijek oblikovane u slojevima, smještenim jedan prema drugom.

Za ovo su slojevito oblikovane podjedinice (X) i (Y) u obliku davanja prema izumu pogodno smještene vertikalno ili horizontalno jedna prema drugoj, kod čega u obliku davanja mogu biti prisutne također jedna ili više slojevito oblikovanih podjedinica (X) i jedna ili više slojevito oblikovanih podjedinica (Y), tako da uz pogodne slijedove slojeva (X)-(Y), odnosno (X)-(Y)-(X) mogu doći u obzir i drugi slijedovi slojeva po izboru, i po potrebi u kombinaciji sa slojevima koji sadrže komponente (a) i/ili (b).

Isto tako je pogodan oblik davanja prema izumu, u kojem podjedinica (Y) tvori jezgru koja je potpuno obavijena podjedinicom (X), kod čega između dva sloja može biti prisutan razdjelni sloj (Z). Odgovarajuća struktura je osobito prikladna i za prethodno navedene multipartikularne oblike, kod čega su tada obje podjedinice (X) i (Y), kao i po potrebi prisutan razdjelni sloj (Z), koji mora zadovoljiti zahtjev tvrdoće prema izumu, formulirani u jednom i istom multipartikularnom obliku. U jednom daljnjem pogodnom obliku izvedbe oblika davanja prema izumu podjedinica (X) tvori jezgru, koju obavija podjedinica (Y), kod čega ova zadnja ima barem jedan kanal, koji vodi od jezgre na površinu oblika davanja.

Između jednog sloja podjedinice (X) i jednog sloja podjedinice (Y) oblik davanja prema izumu može imati jedan ili više, prvenstveno jedan, po potrebi bubrivi razdjelni sloj (Z) za prostorno odjeljivanje pojedinice (X) od (Y).

Ukoliko oblik davanja prema izumu ima slojevito oblikovane podjedinice (X) i (Y), kao i po potrebi prisutan razdjelni sloj (Z) barem djelomično vertikalno ili horizontalno smještene, on je pogodno u obliku tablete ili laminata.

Pritom u naročito pogodnom obliku izvedbe slobodna površina podjedinice (Y) može biti potpuno prevučena i po potrebi barem jedan dio slobodne površine podjedinice (podjedinica) (X) i po potrebi barem jedan dio slobodne površine po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (slojeva) (Z) može biti prevučen s barem jednim slojem barijere (Z'), koji sprečava oslobađanje komponente (c) i/ili (e) i/ili (d) i/ili (f). Sloj barijere (Z') mora ispuniti pretpostavke tvrdoće prema izumu.

Isto tako osobito pogodan je oblik izvedbe oblika davanja prema izumu, koji ima vertikalni ili horizontalni razmještaj slojeva podjedinica (X) i (Y) i barem jedan između smješten push-sloj (p), kao i po potrebi razdjelni sloj (Z), u kojemu su sve slobodne površine slojevite strukture, koja se sastoji iz podjedinica (X) i (Y), push-sloja i po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (Z), opremljene polupropusnom prevlakom (E), koja je propusna za medij za oslobađanje, to znači uobičajeno jednu fiziološku tekućinu, a u biti nepropusna za djelatnu tvar i za komponentu (c) i/ili (d) i/ili (f), i kod čega ova prevlaka (E) ima u području podjedinice (X) barem jedan otvor za oslobađanje djelatne tvari.

Stručnjaku je među ostalim iz US 4,612,008, US 4,765,989 i US 4,783,337 poznat odgovarajući oblik davanja primjerice pod oznakom oralni osmotski terapijski sistem (OROS), isto tako kao i prikladni materijali i postupci njihove proizvodnje. Odgovarajući opisi se ovime uvode kao referenca i vrijede kao dio otkrića.

U daljnjem pogodnom obliku izvedbe podjedinica (X) oblika davanja prema izumu ima oblik tablete, čiji je obod i po potrebi jedna od obje osnovne plohe pokrivena slojem barijere (Z'), koji sadrži komponentu (c) i/ili (d) i/ili (f).

Stručnjak razumije, da pomoćne tvari podjedinice (podjedinica) (X), odnosno (Y), kao i po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (slojeva) (Z) i/ili sloja barijere (slojeva) (Z') koje se primjenjuju kod formuliranja oblika davanja prema izumu, variraju u ovisnosti o njihovom razmještaju u obliku davanja prema izumu, vrsti primjene, kao i u ovisnosti o dotičnoj djelatnoj tvari po potrebi prisutne komponente (a) i/ili (b) i/ili (e) i komponente (c) i/ili (d) i/ili (f). Raspoloživi materijali koji imaju potrebna svojstva, su po sebi poznati stručnjaku.

Ukoliko se oslobađanje komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) iz podjedinice (Y) oblika davanja prema izumu sprečava pomoću ovojnice, prvenstveno sloja barijere, može se podjedinica sastojati iz uobičajenih materijala, poznatih stručnjaku, ukoliko ona sadrži barem jedan polimer (C) i po potrebi (D) za ispunjavanje uvjeta tvrdoće oblika davanja prema izumu.

Ako odgovarajući sloj barijere (Z') nije predviđen za sprečavanje oslobađanja komponente (c) i/ili (d) i/ili (f), materijale podjedinica treba tako izabrati, da je praktički isključeno oslobađanje dotične komponente (c) i/ili (d) iz podjedinice (Y).

Pogodno se za ovo mogu primijeniti dolje navedeni materijali, koji su prikladni i za strukturu sloja barijere.

Pogodni materijali su takvi, koji su izabrani iz skupine koja obuhvaća alkilceluloze, hidroksialkilceluloze, glukane, skleroglukane, manane, ksantane, kopolimere iz poli[bis(p-karboksifenoksi) propana i sebacinske kiseline, prvenstveno u molnom odnosu od 20:80 (koji se na tržištu vodi pod oznakom Polifeprosan 20®), karboksimetilceluloze, celulozne etere, celulozne estere, nitroceluloze, polimere na bazi (met)akrilne kiseline, kao i njezine estere, poliamide, polikarbonate, polialkilene, polialkilenglikole, polialkilenokside, polialkilentereftalate, polivinilalkohole, poliviniletere, polivinilestere, halogenirane polivinile, poliglikolide, poliosiloksane, kao i poliuretane i polimere ovih.

Naročito prikladni materijali mogu biti izabrani iz skupine koja obuhvaća metilcelulozu, etilcelulozu, hidroksipropilcelulozu, hidroksipropilmetilcelulozu, hidroksibutilmetilcelulozu, celulozu acetat, celulozu propionat (niže, srednje ili povećane molekularne težine), celulozu acetat propionat, celulozu acetat butirat, celulozu acetat flalat, karboksi metil celulozu, celulozu triacetat, natrijevu celulozu sulfat, polimetilmetakrilat, polietilmetakrilat, polibutilmetakrilat, poliizobutilmetakrilat, polihexilmetakrilat, poliizodecilmetakrilat, poliaurilmetakrilat, polifenilmetakrilat, polimetilakrilat, poliizopropilakrilat, poliizobutilakrilat, polioktadecilakrilat, polietilen, polietilen niže gustoće, polietilen više gustoće, polipropilen, polietilenglikol, polietilenoksid, polietilentereftalat, polivinilalkohol, polivinilizobutileter, polivinilacetat i polivinilklorid.

Osobito prikladni kopolimeri mogu se izabrati iz skupine koja obuhvaća kopolimere iz butilmetakrilata i izobutilmetakrilata, kopolimere iz metilviniletera i maleinske kiseline s povećanom molekularnom težinom, kopolimere iz metilviniletera i monoestilestera maleinske kiseline, kopolimere iz metilviniletera i anhidrida maleinske kiseline, kao i kopolimere iz vinilalkohola i vinilacetata.

Daljnji, osobito prikladni materijali za formuliranje sloja barijere su škrobom napunjeni polikaprolakton (WO98/20073), alifatski poliesteramidi (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), alifatski i aromatski poliesteruretani (DE 19822979), polihidroksialkanoati, osobito polihidroksibutirati, polihidroksivalerijati), kazein (DE 4 309 528), polilaktidi i kopolilaktidi (EP 0 980 894 A1). Odgovarajući opisi se ovim uvode kao referenca i vrijede kao dio otkrića.

Po potrebi se mogu prethodno navedeni materijali pomiješati s daljnjim pomoćnim tvarima poznatim stručnjaku, prvenstveno izabranim iz skupine koja obuhvaća omekšivače, maziva sredstva, antioksidanse, kao na pr. glicerimonostearat, polusintetske derivate triglicerida, polusintetske gliceride, hidrirano ricinusovo ulje, glicerinpalmistostearat, glicerinbehenat, polivinilpirolidon, želatinu, magnezijev stearat, stearinsku kiselinu, natrijev stearat, talk, natrijev benzoat, bornu kiselinu i koloidni silicijev dioksid, masne kiseline, supstituirane trigliceride, gliceride, polioksialkilenglikole, polialkilenglikole i njihove derivate.

Ukoliko oblik davanja prema izumu ima razdjelni sloj (Z'), može se ovaj, isto tako kao neobavijena podjedinica (Y) sastojati prvenstveno od materijala opisanih za sloj barijere. Stručnjak razumije, da se također pomoću debljine razdjelnog sloja može upravljati oslobađanjem djelatne tvari, odnosno komponente (c) i/ili (d) iz dotične podjedinice.

Oblik davanja prema izumu ima kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. On je pritom prvenstveno prikladan za davanje pacijentima dva puta dnevno.

Oblik davanja prema izumu može imati jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe, barem djelomično u obliku za produženo oslobađanje djelatne tvari, kod čega se postupnost može postići pomoću materijala i postupaka poznatih stručnjaku, na pr. ugradnjom djelatne tvari u matricu za usporavanje, ili nanošenjem jedne ili više prevlaka za usporavanje. Otpuštanjem djelatne tvari mora se tako upravljati, da su uvijek ispunjeni prethodno navedeni uvjeti, na pr. da se kod propisane primjene oblika davanja djelatna tvar, odnosno djelatne tvari, praktički potpuno oslobode, prije nego po potrebi prisutne komponente (c) i/ili (d) mogu razviti štetno djelovanje. Osim toga, dodatak materijala za usporavanje ne smije imati loš utjecaj na potrebnu čvrstoću.

Kontrolirano oslobađanje iz oblika davanja prema izumu postiže se prvenstveno ugradnjom djelatne tvari u matricu. Pomoćne tvari koje služe kao materijal matrice kontroliraju oslobađanje djelatne tvari. Materijali matrice mogu na pr. biti hidrofilni materijali koji tvore gel, ili hidrofobni materijali, iz čega se oslobađanje djelatne tvari zbiva uglavnom difuzijom iz pora u matrici.

Kao materijali za matricu mogu se primijeniti fiziološki podnošljivi, hidrofilni materijali, koji su poznati stručnjaku. Kao hidrofilni materijali matrice primjenjuju se prvenstveno polimeri, osobito pogodno celulozni eteri, celulozni esteri i/ili akrilne smole. Kao materijali matrice naročito se pogodno primjenjuju etilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksimetilceluloza, poli(met)akrilna kiselina i/ili njezini derivati, kao njezine soli, amidi ili esteri.

Isto tako su pogodni materijali za matricu iz hidrofobnih materijala, kao što su hidrofobni polimeri, voskovi, masti, dugolančane masne kiseline, masni alkoholi ili odgovarajući esteri ili eteri ili njihove smjese. Naročito se pogodno kao hidrofobni materijali primjenjuju mono- ili diglicidridi od C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>- masnih kiselina i/ili C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>- masnih alkohola i/ili voskova ili njihove smjese.

Također je moguće kao materijale za matricu primijeniti smjese prethodno navedenih hidrofilnih i hidrofobnih materijala.

Nadalje mogu također komponente (C) i po potrebi prisutna komponenta (D), koje služe za postizanje prijelomne čvrstoće od najmanje 500 N, potrebne prema izumu, služiti već kao dodatni materijali za matricu.

Ukoliko je oblik davanja prema izumu predviđen za oralnu primjenu, on može pogodno imati i prevlaku otpornu na želučani sok, koja se otapa u ovisnosti od pH-vrijednosti okoline oslobađanja. Ovom se prevlakom može postići, da oblik davanja prema izumu prolazi kroz želučani trakt neotopljen i tek u crijevnom traktu dolazi do oslobađanja djelatne tvari. Prevlaka otporna na želučani sok se prvenstveno otapa kod pH-vrijednosti između 5 i 7,5.

Odgovarajući materijali i postupci za usporeno djelovanje djelatnih tvari, kao i za nanošenje prevlaka otpornih na želučani sok, poznati su stručnjaku primjerice iz "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" od Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1.izdanje, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Odgovarajući opis literature se ovim uvodi kao referenca i vrijedi kao dio otkrića.

Metoda za određivanje prijelomne čvrstoće

Za provjeru, da li se neki materijal može primijeniti kao komponenta (C) ili (D), materijal se spreša u tabletu promjera od 10 mm i visine od 5 mm silom od 150 N, kod temperature koja odgovara najmanje točki omekšavanja materijala i odredi pomoću DSC-dijagrama materijala. S tako proizvedenim tabletama se odredi prijelomna čvrstoća prema metodi za određivanje prijelomne čvrstoće tableta, objavljenoj u Europskoj farmakopeji 1997, stranica 143, 144, metoda br. 2.9.8. uz primjenu dolje navedene aparature. Kao aparatura za mjerenje primjenjuje se Zwick stroj za ispitivanje

materijala "Zwick Z 2.5", stroj za ispitivanje materijala F max 2,5 kN s hodom grede od maks.1150 mm, kojeg preko konstrukcije treba namjestiti pomoću stupca i vretena, slobodni je radni prostor prema otraga od 100 mm i brzina ispitivanja je podesiva između 0,1 do 800 mm/min, uz softver: testControl. Za mjerenje se primjenjuje tlačna štanca s ulošcima koji se mogu navrnuti i cilindrom (promjer 10 mm), mjerač sile, F max. 1 kN, promjer 8 mm, klasa 0,5 od 10 N, klasa 1 od 2 N prema ISO 7500-1, s ispitnim certifikatom M proizvođača prema DIN 55350-18 (Zwick-bruto sila F max. 1,45 kN) (sve su aparature firme Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Njemačka) s brojem narudžbe BTC-FR 2.5 TH. D09 za stroj za ispitivanje, br. narudžbe BTC-LC 0050N. P01 za mjerač sile, br. narudžbe BO 70000 S06 za centrirnu napravu.

Slika 1 prikazuje mjerenje prijelomne čvrstoće jedne tablete, osobito za to primijenjenu napravu za podešavanje (6) tablete (4) prije i za vrijeme mjerenja. Za tu svrhu se tableta (4) čvrsto poveže između gornje tlačne ploče (1) i donje tlačne ploče (3) neprikazane naprave za izazivanje sile pomoću dvije dvodjelne naprave za pritezanje, koje uvijek s gornjom, odnosno donjom tlačnom pločom nakon namještanja razmaka (5) potrebnog za prihvatanje i za centriranje tablete koja se mjeri, budu čvrsto povezane (nije prikazano).

Za namještanje razmaka (5) 2-djelne naprave za pritezanje uvijek na tlačnoj ploči, na kojoj su uležištene, mogu biti pokretne horizontalno prema vani ili prema unutra.

Kao otporne na lom kod određenog djelovanja sile klasificiraju se također tablete, kod kojih se ne može ustanoviti lom, ali je u danom slučaju uslijed djelovanja sile došlo do plastične deformacije.

Kod oblika davanja dobivenih prema izumu prijelomna čvrstoća se određuje prema navedenoj metodi mjerenja, kod čega se isto tako ispituju oblici davanja koji se razlikuju od tableta.

U nastavku se izum razjašnjava na temelju primjera. Ova razjašnjenja služe samo kao primjer i ne ograničavaju općenitu zamisao izuma.

#### PRIMJERI

U nizu primjera kao djelatna tvar primijenjen je tramadolhidroklorid. Tramadolhidroklorid je upotrebljen, iako tramadol nije djelatna tvar s uobičajenim potencijalom zlouporabe, a budući da on ne potpada pod zakon o opojnim sredstvima, time je olakšan eksperimentalni rad. Tramadol je osim toga predstavnik klase opioida s odličnom topivošću u vodi.

#### Primjer 1

Komponente	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadolhidroklorid	100 mg	100 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Ukupna težina	300 mg	300 g

Tramadolhidroklorid i prah polietilenoksida su smiješani u gravitacionoj miješalici. Alat za tabletiranje s gornjim kalupom, donjim kalupom i matricom za tablete s promjerom od 10 mm i radijusom zaobljenosti od 8 mm zagrijan je u komori za zagrijavanje na 80°C. Pomoću zagrijanog alata sprešano je uvijek 300 mg praškaste smjese, kod čega je pritisak prešanja održavan najmanje 15 s, pritezanjem alata za tabletiranje u škripcu.

Prijelomna čvrstoća tableta određena je prema navedenoj metodi s navedenom aparaturom. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma tableta. Tableta se nije mogla usitniti čekićem. Ovo također nije bilo moguće pomoću mužara i tučka.

Oslobađanje in-vitro djelatne tvari iz pripravka određeno je u spravi za miješanje s velikom lopaticom (Blattrührerapparat) prema Europskoj farmakopeji. Temperatura medija za oslobađanje je iznosila 37°C, a brzina okretanja miješalice 75 okretaja u minuti. Na početku ispitivanja svaka je tableta stavljena u po 600 ml umjetnog želučanog soka s pH 1,2. Nakon 30 minuta, dodatkom lužine je povećana pH-vrijednost na 2,3, nakon daljnjih 90 minuta na pH 6,5 i nakon još 60 daljnjih minuta na pH 7,2. Oslobodena količina djelatne tvari koja se uvijek u nekom trenutku nalazila u mediju za otapanje, određena je spektralnom fotometrijom.

Vrijeme	Oslobodena količina
30 min	15 %
240 min	52 %
480 min	80 %
720 min	99 %

**Primjer 2**

Smjesa praha iz Primjera 1 zagrijana je u obrocima po 300 mg na 80°C i napunjena u matricu alata za tabletiranje. Zatim je slijedilo prešanje. Tableta ima ista svojstva kao tableta koja je proizvedena prema Primjeru 1.

**Primjer 3**

Sirovina	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadolhidroklorid	50 mg	100 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Ukupna težina	150 mg	300 g

Tramadolhidroklorid i prethodno navedene komponente pomiješane su u gravitacionoj miješalici. Alat za tabletiranje s gornjim kalupom, donjim kalupom i matricom za tablete promjerom od 7 mm zagrijan je u komori za zagrijavanje na 80°C. Pomoću zagrijanog alata prešano je uvijek 150 mg praškaste smjese, kod čega je pritisak prešanja održavan najmanje 15 s, pritezanjem alata za tabletiranje u škripcu.

Prijelomna čvrstoća tableta određena je prema navedenoj metodi pomoću navedene aparature. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma tableta.

Oslobađanje djelatne tvari in-vitro određeno je kao u Primjeru 1 i iznosilo je:

Vrijeme	Oslobodena količina
30 min	15 %
240 min	62 %
480 min	88 %
720 min	99 %

**Primjer 4**

Sirovina	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadolhidroklorid	100 mg	100 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Ksantan, NF	20 mg	20 g
Ukupna težina	300 mg	300 g

Tramadolhidroklorid, ksantan i polietilenoksid su smiješani u gravitacionoj miješalici. Alat za tabletiranje s gornjim kalupom, donjim kalupom i matricom za tablete s promjerom od 10 mm i radijusom zaobljenosti od 8 mm je zagrijan u komori za zagrijavanje na 80°C. Pomoću zagrijanog alata sprešano je uvijek 300 mg praškaste smjese, kod čega je pritisak prešanja održavan najmanje 15 s, pritezanjem alata za tabletiranje u škripcu.

Prijelomna čvrstoća tableta izmjerena je prema navedenoj metodi pomoću navedene aparature. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma tableta. Tablete su bile plastično nešto deformirane.

Oslobađanje in-vitro djelatne tvari iz pripravka je određeno kao u Primjeru 1 i iznosilo je:

Vrijeme	Oslobodena količina
30 min	14 %
240 min	54 %
480 min	81 %
720 min	99 %

Tablete su se mogle rezati nožem u komade s duljinom brida do cca 2 mm. Daljnje usitnjavanje do pulverizacije nije bilo moguće. Kod miješanja komada s vodom stvara se visokoviskozni gel. Gel se moglo samo vrlo teško sprešati injekcijskom kanilom od 0,9 mm. Kod uštrcavanja gela u vodu, gel se nije spontano miješao s vodom, nego je ostao vizualno razlikovnim.

**Primjer 5**

Sirovina	Za tabletu	Ukupna šarža
Tramadolhidroklorid	50 mg	100 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Ksantan, NF	10 mg	20 g
Ukupna težina	300 mg	300 g

Tramadolhidroklorid, ksantan i polietilenoksid su smiješani u gravitacionoj miješalici. Alat za tabletiranje s gornjim kalupom, donjim kalupom i matricom za izduljene tablete s duljinom od 10 mm i širinom od 5 mm je zagrijan u komori za zagrijavanje na 90°C. Pomoću zagrijanog alata sprešano je uvijek 150 mg praškaste smjese, kod čega je pritisak prešanja održavan najmanje 15 s, pritezanjem alata za tabletiranje u škripcu.

Prijelomna čvrstoća tableta izmjerena je prema navedenoj metodi pomoću navedene aparature. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma tableta. Tablete su plastično nešto deformirane.

Oslobađanje in-vitro djelatne tvari iz pripravka određeno je kao u Primjeru 1 i iznosilo je:

Vrijeme	Oslobodena količina
30 min	22 %
120 min	50 %
240 min	80 %
360 min	90 %
480 min	99 %

Tablete su se mogle razrezati u komadiće do duljine brida od cca 2 mm, ali se nisu mogle pulverizirati. Kod miješanja komada s vodom stvara se visokoviskozni gel. Gel se moglo samo vrlo teško sprešati injekcijskom kanilom od 0,9 mm. Kod uštrcavanja gela u vodu, gel se nije spontano miješao s vodom, nego je ostao vizualno razlikovnim.

**Primjer 6**

Kako je opisano u Primjeru 1, proizvedena je tableta slijedećeg sastava:

Komponente	Po tableti	Po šarži
Oksikodon hidroklorid	20,0 mg	0,240 g
Ksantan NF	20,0 mg	0,240 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Ukupna težina	150,0 mg	1,800 g

Oslobađanje djelatne tvari je određeno kako slijedi:

Oslobađanje in-vitro djelatne tvari iz tablete određeno je u spravi za miješanje s velikom lopaticom (Blattrührerapparat) prema Europskoj farmakopeji. Temperatura medija za oslobađanje je iznosila 37°C, a brzina okretaja 75 okretaja u minuti. Kao medij za oslobađanje služio je fosfatni pufer pH 6,8, opisan u USP. Količina djelatne tvari, koja se u dotičnom trenutku ispitivanja nalazila u otapalu, određena je spektralnom fotometrijom.

Vrijeme	Srednja vrijednost
0 min	0 %
30 min	17 %
240 min	61 %
480 min	90 %
720 min	101,1 %

Prijelomna čvrstoća tableta izmjerena je prema navedenoj metodi pomoću navedene aparature. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma tableta.

Tablete su se mogle razrezati u komadiće do duljine brida od cca 2 mm, ali se nisu mogle pulverizirati. Kod miješanja komada s vodom stvara se visokoviskozni gel. Gel se moglo samo vrlo teško sprešati injekcijskom kanilom od 0,9 mm. Kod uštrcavanja gela u vodu, gel se nije spontano miješao s vodom, nego je ostao vizualno razlikovnim.

**Primjer 7**

Komponente	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadol HCl	100,0 mg	2,0 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroksipropilmetilceluloza (Metholose 90 SH 100000 cP od ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butilhidroksitoluen (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Ukupna težina	341,2 mg	6,824 g

- 5 Navedena količina BHT otopljen je u etanolu (96%), tako da se dobila 7,7%-tna (m/m) etanolna otopina. Ova je otopina pomiješana s polietilenoksidom i zatim se sušila tijekom 12 h kod 40°C. Sve daljnje komponente su dodane ovoj osušenoj smjesi i miješale su se tijekom 15 min u gravitacionoj miješalici.

- 10 Proizvodnja tableta uslijedila je po istom postupku, kako je navedeno u Primjeru 1. Primijenjeni su okrugli kalupi (promjer 10 mm) s radijusom zaobljenosti od 8 mm.

Prijelomna čvrstoća tableta određena je prema prethodno opisanoj metodi. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma. Tableta se nije mogla usitniti niti čekićem niti pomoću mužara i tučka.

- 15 Oslobođanje in vitro djelatne tvari iz oblika davanja provedeno je prema podacima u Primjeru 1 za određivanje oslobođanja.

Vrijeme	Oslobođena količina djelatne tvari
30 min	17%
240 min	59%
480 min	86%
720 min	98%

**Primjer 8**

Komponente	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadol HCl	100,0 mg	2,0 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroksipropilmetilceluloza (Metholose 90 SH 100000 cP od ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Ukupna težina	341,0 mg	6,82 g

- 20 Pojedine komponente miješale su se u gravitacionoj miješalici tijekom 15 minuta. Proizvodnja tableta uslijedila je prema Primjeru 1 s vrućim alatom za tabletiranje. Primijenjeni su okrugli kalupi (promjer 10 mm) s radijusom zaobljenosti od 8 mm.

- 25 Prijelomna čvrstoća tableta određena je prema navedenoj metodi. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma. Tableta se nije mogla usitniti niti čekićem niti pomoću mužara i tučka.

Oslobođanje in-vitro djelatne tvari iz pripravka određeno je kako je navedeno u Primjeru 1.

Vrijeme	Oslobođena količina djelatne tvari
30 min	16%
240 min	57%
480 min	84%
720 min	96%

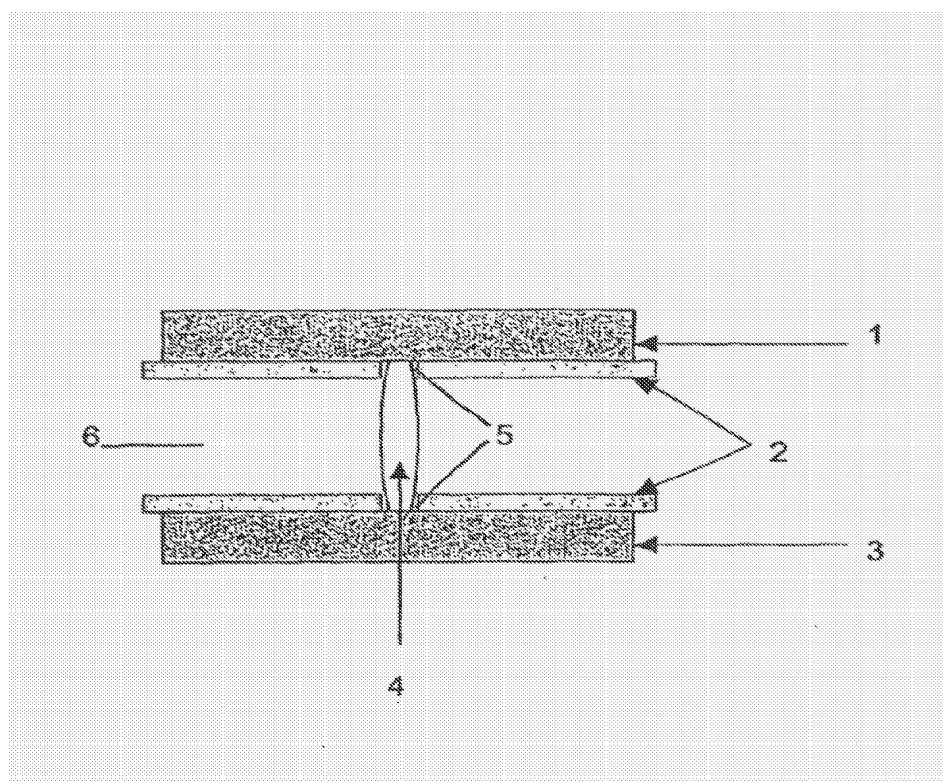
30



## PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Oblik davanja lijeka, termički oblikovan bez ekstruzije, koji je osiguran protiv zlouporabe, **naznačen time**, da pored jedne ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A), kao i po potrebi fiziološki podnošljivih pomoćnih tvari (B), sadrži najmanje jedan sintetski ili prirodni polimer (C) i po potrebi najmanje jedan vosak (D), kod čega su komponenta (komponente) (C) i po potrebi (D) prisutne u takvim količinama, da oblik davanja ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.
2. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je u obliku tablete.
3. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da kao polimer (C) sadrži barem jedan polimer izabran iz skupine koja obuhvaća polietilenoksid, polimetilenoksid, polipropilenoksid, polietilen, polipropilen, polivinilklorid, polikarbonat, polistiren, poliakrilat, kopolimerizate i njihove smjese, prvenstveno polietilenoksid.
4. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da polietilenoksid (C) ima molekularnu težinu od najmanje 0,5 milijuna.
5. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 4, **naznačen time**, da molekularna težina polietilenoksida (C) iznosi najmanje 1 milijun.
6. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time**, da molekularna težina polietilenoksida (C) iznosi 1-15 milijuna.
7. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da kao vosak (D) sadrži najmanje jedan prirodni, polusintetski ili sintetski vosak s točkom omekšavanja od najmanje 60°C.
8. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je vosak (D) carnauba vosak ili pčelinji vosak.
9. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da je djelatna tvar (A) barem jedna tvar izabrana iz skupine koja obuhvaća opioide, trankvilizante, stimulanse, barbiturate i daljnja opojna sredstva.
10. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time**, da sadrži još najmanje jednu od slijedećih komponenata (a) - (f):
  - (a) barem jednu tvar koja nadražuje šupljinu nosa i/ili ždrijela,
  - (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje tvori gel u ekstraktu dobivenom iz oblika davanja pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, koji gel prvenstveno kod unošenja u daljnju količinu vodene tekućine ostaje vizualno razlikovnim,
  - (c) barem jedan antagonist za djelatnu tvar, odnosno djelatne tvari s potencijalom zlouporabe,
  - (d) barem jedan emetik,
  - (e) barem jednu boju kao averzivno sredstvo,
  - (f) barem jednu gorku tvar.
11. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time**, da je komponenta (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta izabrano iz skupine koja obuhvaća mikrokristaliničnu celulozu s 11 tež.% karboksimetilceluloze-natrija (Avicel® RC 591), karboksimetilcelulozu-natrij (Blanose®, CMC-Na C300 P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poliakrilnu kiselinu (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), brašno od zrna rogača (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pektine iz plodova agruma ili jabuka (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), kukuruzni voštani škrob (C\* Gel 04201®), natrijev alginat (Frimulsion ALG (E401)®), guar brašno (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), lota-carrageen (Frimulsion D021®), karaya gumu, gellan gumu (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galaktomannan (Meyprogat 150®), brašno tara zrna (Polygum 43/1®), propilenglikolalginat (Protanal-ester SD-LB®), jabučni pektin, natrijev hijaluronat, tragant, tara gumu (Vidogum SP 200®), fermentirani polisaharid-welan gumu (K1A96) i ksantan-gumu (Xantural 180®).
12. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 10 ili 11, **naznačen time**, da je komponenta (c) barem jedan opioid-antagonist izabran iz skupine koja obuhvaća naloxon, naltrexon, nalmeffen, nalid, nalnexon, nalorphen, naluphin i odgovarajući fiziološki podnošljivi spoj, osobito baza, sol ili solvat.
13. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da sadrži barem jednu djelatnu tvar barem djelomično u obliku s produženim oslobađanjem.
14. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da je svaka od djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A) prisutna u matrici za produženo oslobađanje.
15. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da komponenta (C) i/ili po potrebi prisutna komponenta (D) služe također kao materijal matrice za produženo oslobađanje.
16. Postupak za proizvodnju oblika davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time**, da se bez primjene ekstrudera miješaju komponente (A), (B), (C) i po potrebi prisutna komponenta (D), a primiješaju se i po potrebi prisutne komponente (a) do (f), ili ukoliko je potrebno, miješaju se odvojeno uz dodatak komponente (C) i po potrebi (D), a nastala smjesa ili nastale smjese se po potrebi nakon granuliranja djelovanjem sile oblikuju u oblik davanja lijeka uz prethodno ili istovremeno djelovanje topline.
17. Postupak prema patentnom zahtjevu 16, **naznačen time**, da se granuliranje provodi granuliranjem iz taline ili granuliranjem u mokrom.

18. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time**, da se dobiva postupkom prema patentnom zahtjevu 16 ili 17.



Slika 1